

Année 1904

THÈSE

N°

198

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue le Jeudi 25 Février 1904, à 1 heure*

PAR

**Ernest MOLLARET**

---

RECHERCHES

SUR LES ILOTS DE LANGERHANS

DES DIABÉTIQUES

---

PRÉSIDENT : **M. BROUARDEL**, Professeur.

|       |   |                       |   |              |
|-------|---|-----------------------|---|--------------|
| JUGES | { | <b>MM. JOFFROY,</b>   | } | Professeurs. |
|       |   | <b>RAYMOND,</b>       |   |              |
|       |   | <b>DUPRÉ, Agrégé.</b> |   |              |

---

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

**JULES ROUSSET**

1, RUE CASIMIR-DELAVIGNE ET RUE MONSIEUR-LE-PRINCE, 12

(Anciennement 36, rue Serpente)

---

1904

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

|                                                               |                     |               |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|
|                                                               | <b>Doyen.</b>       | M. DEBOVE.    |
|                                                               | <b>Professeurs.</b> | MM.           |
| Anatomie                                                      |                     | POIRIER.      |
| Physiologie                                                   |                     | CH. RICHET.   |
| Physique médicale.                                            |                     | GARIEL.       |
| Chimie organique et chimie minérale.                          |                     | GAUTIER.      |
| Histoire naturelle médicale.                                  |                     | BLANCHARD.    |
| Pathologie et thérapeutique générales.                        |                     | BOUCHARD.     |
| Pathologie médicale                                           |                     | HUTINEL.      |
| Pathologie chirurgicale                                       |                     | BRISSAUD.     |
| Anatomie pathologique                                         |                     | LANNELONGUE   |
| Histologie                                                    |                     | CORNIL.       |
| Opérations et appareils                                       |                     | MATHIAS DUVAL |
| Pharmacologie et Matière médicale                             |                     | BERGER.       |
| Thérapeutique                                                 |                     | POUCHET.      |
| Hygiène                                                       |                     | GILBERT       |
| Médecine légale                                               |                     | N....         |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie                    |                     | BROUARDEL.    |
| Pathologie comparée et expérimentale.                         |                     | DEJERINE.     |
|                                                               |                     | CHANTEMESSE   |
|                                                               |                     | DEBOVE.       |
| Clinique médicale                                             |                     | LANDOUZY.     |
|                                                               |                     | HAYEM.        |
|                                                               |                     | DIEULAFOY.    |
| Clinique des maladies des enfants.                            |                     | GRANCHER.     |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques               |                     | GAUCHER.      |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale |                     | JOFFROY.      |
| Clinique des maladies du système nerveux                      |                     | RAYMOND.      |
|                                                               |                     | TERRIER.      |
| Clinique chirurgicale.                                        |                     | DUPLAY.       |
|                                                               |                     | LE DENTU.     |
|                                                               |                     | TILLAUX.      |
| Clinique ophtalmologique                                      |                     | LAPERSONNE.   |
| Clinique des maladies des voies urinaires                     |                     | GUYON.        |
| Clinique d'accouchement.                                      |                     | PINARD.       |
| Clinique gynécologique                                        |                     | BUDIN.        |
| Clinique chirurgicale infantile.                              |                     | POZZI.        |
|                                                               |                     | KIRMISSON.    |

## Agrégés en exercice.

|                |              |            |                 |
|----------------|--------------|------------|-----------------|
| MM.            | DESGREZ.     | LAUNOIS.   | RIEFFEL, chef   |
| ACHARD.        | DUPRE.       | LEGRY.     | des trav. anat. |
| AUVRAY.        | FAURE.       | LEGUEU.    | TEISSIER.       |
| BEZANÇON.      | GILLES DE LA | LEPAGE.    | THIERY.         |
| BONNAIRE.      | TOURETTE.    | MARION.    | THIROLOIX.      |
| BROCA (AUG.).  | GOSSET.      | MAUCLAIRE. | THOINOT.        |
| BROCA (ANDRÉ). | GOUJET.      | MERY.      | VAQUEZ.         |
| CHASSEVANT.    | GUIART.      | POTOCKI.   | WALLICH.        |
| CUNEO.         | HARTMANN.    | REMY.      | WALTHER.        |
| DEMLIN.        | JEANSELME.   | RENON.     | WIDAL.          |
|                | LANGLOIS.    | RICHAUD.   | WURTZ.          |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS



A MES PROFESSEURS  
DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

MM. LES DOCTEURS

BORDIER, Directeur de l'École de Médecine et de  
Pharmacie.

|            |                             |
|------------|-----------------------------|
| ALLARD,    | Professeur d'Anatomie.      |
| BERLIOZ,   | — de Bactériologie.         |
| CIBERT,    | — d'Obstétrique.            |
| DOUILLET,  | — d'Histologie.             |
| GIRARD,    | — de Clinique Chirurgicale. |
| JACQUEMET, | — Suppléant.                |
| NICOLAS,   | — de Physiologie.           |
| PERRIOL,   | — Suppléant d'Anatomie.     |
| PORTE,     | — de Clinique Médicale.     |
| SALVA,     | — Suppléant d'Histologie.   |



A MES MAITRES PARISIENS

MM. LES DOCTEURS

THOINOT, Agrégé, Médecin des Hôpitaux.

G. DELAMARE, Ancien Interne des Hôpitaux.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUARDEL

DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

GRAND OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A TOUS MES AMIS

## INTRODUCTION

L'ablation complète du pancréas entraîne, chez l'animal, l'apparition d'un syndrome d'insuffisance pancréatique aiguë très comparable au diabète maigre ; on sait que celui-ci est généralement provoqué chez l'homme par la destruction étendue et spontanée de cette glande importante.

Von Mehring et Minkowsky ayant démontré que ces accidents graves, et rapidement mortels, étaient amendés, et même supprimés, lorsque l'on greffait sous la peau de l'animal une portion relativement infime de pancréas, il semble légitime d'invoquer, pour expliquer la genèse de ce cortège symptomatique du diabète maigre, la suppression d'un ou de plusieurs actes sécrétoires, et non plus, comme le pensait Thiroloix, une simple perturbation nerveuse due au traumatisme.

Il semble en effet que le fragment greffé agisse sur les centres nerveux par l'intermédiaire de sa sécrétion ; il fonctionne donc comme une glande close.

Mais, de même que dans le foie il existe une glande biliaire et une glande interne présidant au métabolisme des

hydrates de carbone; dans le corps [thyroïde un organe thyroïdien proprement dit, et des glandules parathyroïdes dont la signification morphologique et fonctionnelle diffère essentiellement; dans la surrénale enfin, une glande corticale antitoxique, et une glande médullaire sécrétant le principe vasotonique; de même il y a dans le pancréas normal une association intime de deux organes morphologiquement, et probablement aussi physiologiquement, très différents : 1<sup>o</sup>) une glande digestive à multiples sécrétions externes, bien connue depuis longtemps, 2<sup>o</sup>) des formations, encore énigmatiques, les ilots de Langerhans.

Laquelle de ces deux formations intervient dans la pathogénie du diabète maigre?

Etant donnée l'intime liaison dans laquelle se confondent les acini digestifs et ces ilots, il est impossible d'enlever expérimentalement les uns en respectant les autres et de résoudre ainsi le problème d'une façon physiologique et définitive.

En nous plaçant au point de vue de la physiologie expérimentale, nous ne pouvons invoquer que des inductions plus ou moins séduisantes en faveur d'une intervention possible des ilots de Langerhans.

Les expériences de Ssobolew et de Schulze plaident en ce sens : Ssobolew lia le canal excréteur d'un lobe pancréatique et remarqua consécutivement une atrophie de la glande dans la portion située au-dessus de la ligature, atrophie qui avait épargné les ilots.

De plus, ayant fourni à des animaux une alimentation riche en hydrates de carbone, cet auteur observa que les cellules des ilots devenaient beaucoup plus granuleuses pendant la digestion.

Schulze ayant lié non plus seulement le canal, mais toute une portion de glande, observa la même lésion atrophique et la même exception pour les ilots.

Mais il n'en est pas de même des expériences d'Ottolenghi et de Hausemann.

Le premier de ces auteurs, ayant reproduit les expériences de la greffe pancréatique, rechercha ce que devenaient les ilots. Il lui sembla que ceux-ci conservaient bien leur aspect pendant le premier et le second jours, puis n'apparaissaient ensuite que sous la forme d'amas de substance d'aspect homogène, avec çà et là des blocs de chromatine.

Il nous exprime ainsi ses conclusions : « Enfin, relativement aux ilots, les résultats obtenus jusqu'ici ne sont pas décisifs. Ce que j'ai observé m'amènerait à croire seulement que, dans la transplantation, ils sont soumis à une rapide nécrose. »

Hausemann ayant ligaturé chez dix chiens le canal de Wirsung, observa que la glande s'atrophiait au-dessus de la ligature; et que les ilots ne restaient pas intacts. Néanmoins, si les expériences se contredisent encore à l'heure actuelle, les processus morbides réalisent parfois spontanément ce que n'a pu obtenir le physiologiste. Les données de l'histologie pathologique peuvent alors

acquérir une signification importante, non seulement au point de vue de la physiologie expérimentale, mais encore au point de vue de la physiologie générale.

Si, en effet, les ilots de Langerhans sont atteints exclusivement et presque spécifiquement dans *certaines* diabètes maigres, il faudra bien en conclure que ces ilots jouent un rôle important dans la transformation des hydrates de carbone, et qu'ils ont bien la dignité de glandes closes que tendent à leur attribuer, hypothétiquement, certains travaux d'histologie normale (Laguesse).

On est en droit de se demander pourquoi l'on a tant tardé à s'occuper de ces ilots et de leur fonction. Ce fait est dû, sans doute, à la divergence des opinions émises jusqu'alors à leur sujet par les histologistes.

Au point de vue de l'Histologie normale, les ilots furent signalés pour la première fois en 1869 par Langerhans, dont ils portent le nom. Cet auteur dit avoir trouvé, au milieu des acini, des « amas », ou groupes cellulaires, sur la nature desquels il ne se prononçait pas. Puis il n'en fut plus question jusqu'en 1879 où Renaut les décrivit sous le nom de « points folliculaires » ou « pseudo-follicules ». Chaque lobule cunéiforme du pancréas en contient au moins un, et ils sont intimement liés au parenchyme sécréteur. Ils sont desservis à part, par des capillaires provenant de sources artérielles de distributions diverses, et ces capillaires se terminent en bouquets glomérulés. Il y a là comme « des bandes

de cellules épithéliales tendues entre les vaisseaux opposés ».

Dogiel, en 1893, les considérait comme des ilots répondant à des points épuisés, en voie de dégénérescence graisseuse. Or il est maintenant démontré que ce sont certainement des formations normales et régulières. Chez l'adulte, ils semblent tenir une place moins importante que chez le fœtus, et ils se simplifient dans leur organisation en évoluant ; par contre, ils augmentent en nombre. « Chez l'adulte, nous dit Laguesse, on en trouve « plusieurs dans chaque lobule cunéiforme : on en compte « parfois plus de 150 dans certaines coupes de 1 cmq (1). « Ils sont volumineux et mesurent fréquemment un « à deux dixièmes de millimètre de diamètre. »

« Par leur plasma granuleux, nous dit Lancereaux, « (*Traité des maladies du foie et du pancréas*, 1898), par « leurs noyaux ronds et grenus, ils diffèrent sensiblement « des cellules acineuses ; aussi certains auteurs ont-ils « tendance à leur faire jouer un rôle dans la sécrétion « interne du pancréas. Cependant cette hypothèse, pour « être séduisante, n'en a pas moins besoin d'une démonstration avant d'être définitivement adoptée. »

Nous rechercherons donc tout d'abord si, dans tous les

---

(1) Dans nos observations, faites sur des coupes prises dans la queue du pancréas où, ainsi qu'Opie et d'autres auteurs l'ont démontré, les ilots sont de 1 fois 1/2 à 3 fois plus nombreux qu'ailleurs, nous n'avons jamais vu qu'ils atteignent à un pareil nombre, même sur les coupes faites dans des pancréas non diabétiques.

diabètes sucrés, il y a des altérations des « ilots de Langerhans. »

Puis, ce premier point une fois établi, nous nous demandons quelles sont la valeur et la signification des lésions que nous aurons observées.

Il est bien évident, en effet, que pour établir une relation de causalité entre certaines altérations et l'apparition de la glycosurie, de la polyurie, de la polyphagie et de la polydypsie, il est nécessaire que ces altérations soient absolument électives et relativement spécifiques.

## LES ILOTS DE LANGERHANS DANS LES DIABÈTES SUCRÉS

---

### I

#### Aperçu historique

Avant d'attribuer les symptômes du diabète maigre à une perturbation de la sécrétion interne, on avait déjà reconnu que, parmi les diabètes, il en était un groupe que provoquaient les lésions destructives du pancréas, d'où le nom qui leur fut donné de « diabètes pancréatiques ».

Lancereaux et Thiroloix furent des premiers à noter les modifications subies par le pancréas dans cette forme particulière de diabète. Voici les conclusions des recherches de Lancereaux en 1898: « Les lésions portent  
« tantôt sur le stroma conjonctivo-vasculaire, tantôt sur  
« l'épithélium sécréteur. Fréquemment l'on a, macros-  
« copiquement, une atrophie partielle ou générale dans  
« le premier cas, et dans le second, une dégénérescence  
« graisseuse. »

Cette lésion du pancréas était due, le plus souvent, à des causes diverses : tantôt elle survenait par l'extension

■

d'une tumeur qui englobait une portion plus ou moins volumineuse de la glande, tantôt et plus fréquemment par une lithiasé qui obstruait les canaux sécréteurs et provoquait ainsi une sclérose intense et rapide; tantôt enfin, par la surcharge graisseuse, la dégénérescence granulo-graisseuse de l'organe ou même parfois sa nécrose plus ou moins complète.

La lésion primitive macroscopique du pancréas semblait donc bien établie dans les cas de diabète pancréatique lorsque des faits, paradoxaux en apparence, furent signalés.

Thirolloix signala 4 cas de diabète, observés par Lancereaux, dans lesquels : « une quantité considérable de lobules parfaitement distincts existaient au sein de foyers de sclérose. » Schmidt remarque le même fait dans 8 cas de diabète, et Maximilien Herzog dans un cas. Enfin, plus récemment, MM. Thoinot et G. Delamare observèrent un malade qui mourut dans leur service avec tous les symptômes de diabète maigre : à l'autopsie, le pancréas de ce malade ne présentait aucune altération macroscopique appréciable.

Or, l'interprétation de ces cas devient *à priori* très difficile si nous voulons bien nous rappeler qu'une portion faible de pancréas laissée en place ou greffée sous la peau, chez un animal, suffit à empêcher la glycosurie. Mais l'histologie nous donna l'explication de ce paradoxe. Les lésions qui échappaient à l'œil nu n'en existaient pas moins, et furent révélées par le microscope qu'employè-

rent systématiquement divers auteurs dans leurs recherches. Elles étaient diverses et complexes; on en put établir une véritable gamme : tantôt le pancréas avait subi une transformation scléreuse périvasculaire, péricanaliculaire, ou les deux à la fois; tantôt les ilots avaient échappé à ce processus pour une grande partie, et il semblait alors que les symptômes de diabète avaient été parallèlement plus ou moins légers; tantôt enfin, les ilots étaient atteints de dégénérescence hyaline et d'atrophie, ainsi qu'Opie, Schmidt, Maximilien Herzog, Wright et Joslin en rapportent des cas; ou même avaient complètement disparu, comme le rapportent quelques auteurs, Weichselbaum, Maximilien Herzog, Dieckhoff, et comme l'ont observé MM. Thoinot et Delamare. Gentès, étudiant deux cas de diabète maigre, observa que dans l'un, le pancréas était macroscopiquement sain. De même Curtis rapporte que dans une étude de deux pancréas de diabétiques maigres, il trouva l'une des glandes macroscopiquement intacte.

Lépine essaya de reproduire expérimentalement une lésion pancréatique chez des cobayes auxquels il injecta des leucomaïnes. Ce fut sans succès, car ses sujets présentèrent bien une glycosurie dont la durée variait de plusieurs jours à plusieurs semaines, mais la glande ne présenta aucune altération sensible.

Par contre, de nombreux auteurs trouvèrent, soit dans les ilots seuls, soit dans le parenchyme et les ilots à la fois, des lésions diverses et tentèrent d'établir une rela-

tion de cause à effet entre ces altérations anatomiques et les symptômes diabétiques observés pendant la vie du malade.

## II

### **Exposé anatomique des lésions observées par les auteurs**

Un fait frappa particulièrement les auteurs dans leurs recherches : c'est que, à la même cause correspondent des lésions différentes, alors que, d'autre part, le pancréas réagit de même à des excitations différentes.

Ils remarquèrent aussi ce fait : que la sclérose était pour le pancréas le mode le plus fréquent de réaction ; que celle-ci, véritable processus cicatriciel, entraîne généralement la déchéance de la glande ; enfin qu'une cause, en apparence insignifiante, suffit à scléroser un pancréas avec une extrême rapidité.

Les lésions pancréatiques, dans les cas de diabète maigre, furent pour la première fois signalées par Cowley. Frerichs, sur 40 autopsies de diabétiques, les trouva 12 fois. Lancereaux et Lapierre étudièrent soigneusement ces lésions qui sont le plus souvent une atrophie glandulaire consécutive à la sclérose de l'organe.

Dans le traité de Charcot et Bouchard, nous relevons cette observation : « A l'autopsie des diabètes maigres, « on trouve souvent des lésions destructives, mais non « toujours. En tous cas, l'on n'observe jamais la dispa-

« rition totale de la glande..... La glycosurie paraît être  
« la conséquence habituelle de l'atrophie par sclérose  
« vasculaire, aussi bien que de l'extirpation totale du  
« pancréas. » (Vol. I-P. 481 et Vol IV-P. 343). •

Sallard (*In Manuel de Médecine*, vol. 5) nous dit :  
« Chez l'homme, il y a coïncidence fréquente entre le  
« diabète maigre et les lésions inflammatoires ou dégéné-  
« ratives du pancréas..... De toutes les altérations, la  
« lithiasé semble celle qui coïncide le plus souvent avec  
« le symptôme diabète maigre. »

Par contre, Lancereaux nous apprend que : « L'inté-  
« grité plus ou moins grande du pancréas dans le dia-  
« bète contraste généralement avec les désordres multiples  
« qui ont plus spécialement pour siège le tissu fibro-  
« osseux et le système artériel ».

Dans un cas de Curús, on observait une tête à peu  
près normale, mais une queue transformée en un kyste  
séreux, de la sclérose péricanaliculaire, et enfin la dispa-  
rition d'une grande quantité d'ilots.

Dans un cas de Gentès, le pancréas était microscopi-  
quement un peu altéré et légèrement ramolli.

Opie, à qui nous devons une étude complète des  
lésions pancréatiques dans les cas de diabète, fait une  
distinction dans ces lésions. Il a constaté que si, dans les  
grandes altérations, telles par exemple qu'une hémor-  
ragie, tous les éléments sont indistinctement atteints, il  
n'en est pas de même lorsqu'il se produit des lésions sclé-  
reuses. Et un fait intéressant l'a frappé, à savoir que

souvent les ilots ont résisté comme dans les expériences de Ssobolew et de Schulze alors que les acini ont complètement disparu sous l'envahissement du tissu conjonctif. Ce n'est qu'à la longue qu'ils se laissent envahir. D'où, pour cet auteur, deux classes de pancréatites chroniques : l'une à prolifération conjonctive interlobulaire, épargnant les ilots jusqu'à ce que le processus soit tellement avancé qu'ils succombent étouffés ; l'autre à prolifération conjonctive interacineuse, envahissant d'emblée les ilots qui se laisseraient dans ce cas facilement pénétrer. Ce serait seulement quand ce second ordre de lésions apparaît qu'on observerait, dit Opie, le symptôme diabète maigre.

Outre le processus scléreux, Opie a observé encore un autre genre de lésions qui, suivant lui, aurait provoqué le même symptôme. Dans un cas, pris sur une jeune fille de 16 ans morte avec toutes les apparences du diabète maigre, « le pancréas présentait des espaces en dégénérescence hyaline visibles à l'œil nu ». Et il ajoute : « Les ilots avaient été détruits, comme les acini, au point qu'en nulle part on ne pouvait les reconnaître. » Schmidt, Herzog, Wright et Joslin rapportent des cas analogues.

Gentès observe dans sa thèse que : dans les cas de diabète on note généralement la sclérose, la dégénérescence et des lésions destructives des acini.

Enfin, MM. Thoinot et G. Delamare ayant fait porter leurs observations sur cinq cas de diabètes : trois diabètes gras, un diabète bronzé et un diabète maigre, eurent cette surprise de trouver un pancréas macrosco-

piquement intact dans le diabète maigre, alors que dans l'un des diabètes gras cette glande était au contraire fort altérée macroscopiquement. Il est vrai qu'à l'examen histologique il n'en était plus de même : les ilots faisaient presque totalement défaut dans le pancréas qui semblait sain, tandis qu'ils étaient, au contraire, à peu près normaux en nombre et en structure dans la glande qui présentait, à l'œil nu, de si évidentes altérations.

Dans le cas de diabète bronzé dont MM. Thoinot et Delamare ont fait l'examen histologique, le pancréas présentait cette double particularité : d'abord de n'avoir que de rares ilots, puis d'avoir de l'infiltration pigmentaire dans les quelques ilots qui semblaient avoir résisté. Ce dernier fait, il est vrai, avait déjà été signalé. Leurs observations de diabète gras, au contraire, nous montrent que si l'on a observé des lésions très évidentes de nécrose, d'autodigestion, les ilots n'ont généralement pas souffert et sont normaux en nombre et en grandeur. Ils ont, d'une façon habituelle, échappé à la sclérose qui les enserrait. Quelquefois cependant, des travées conjonctives se sont épaissies, ont disloqué les cellules des ilots, et celles-ci ont elles-mêmes souffert. Deux fois sur trois les ilots étaient absolument normaux.

Gutmann ayant analysé 3 cas de diabète, trouve que dans l'un les ilots étaient intacts, dans les deux autres, rares mais sains.

Ssobolew ayant successivement observé, dans 15 cas de diabète et un cas de glycosurie aiguë, les acini et les

ilots, trouva dans ces deux éléments de la glande des lésions variées. Mais toujours les ilots parurent plus atteints que la portion digestive du pancréas. Dans quatre de ces cas, il était impossible de les déceler.

Dans un cas, Kasahara trouva les ilots diminués en nombre. Mais il ne nous dit pas sur quelle portion de la glande ont porté ses investigations. Or, nous savons que les ilots sont 1 fois  $1/2$  à 3 fois plus nombreux dans la queue de l'organe que partout ailleurs, et peut-être la diminution observée par l'auteur japonais est-elle normale.

Dieckhoff a remarqué leur diminution numérique dans un cas, leur absence totale dans un autre, alors que dans des cas de pancréatites non diabétiques les ilots se montraient sains et abondants.

Schmidt ayant observé 23 cas de diabète sucrés trouva que dans 8, il y avait lésion des ilots alors que les acini étaient restés sains; dans 7, lésion légère des ilots avec atrophie et lipomatose des acini.

Dans les 8 derniers, enfin, une altération variable, mais évidente, des ilots : dégénérescence hyaline, inflammation interstitielle aiguë, atrophie de leurs cellules, sclérose.

Hausemann, qui soutient cette opinion que le diabète est indépendant de la lésion des ilots, avoue néanmoins que dans 6 cas, il a trouvé des ilots envahis par du tissu conjonctif hyalin et il convient de n'avoir jamais trouvé une telle lésion sans qu'il y ait eu diabète.

Weichselbaum et Strangl ayant étudié 32 cas de dia-

bête pancréatique, en arrivent à cette conclusion que : dans tous les cas observés par eux, il y avait dans les ilots des lésions telles que l'on n'en voit jamais en dehors du diabète : diminution de nombre, atrophie épithéliale, liquéfaction ou sclérose avec hémorragie ou calcification ; qu'il suffit de rechercher ces lésions quand on est en présence d'un diabète pancréatique pour les trouver, comme l'ont fait de nombreux auteurs ; enfin que nulle autre lésion ne suffit à expliquer le diabète.

Maximilien Herzog put étudier, lui aussi, cinq cas de diabète. Dans tous, il trouva une diminution du nombre des ilots ; de plus, dans l'un de ses cas, les ilots étaient en dégénérescence hyaline ; dans trois autres, ils étaient envahis par la sclérose. Dans le cinquième, enfin, ils avaient complètement fait place à des nœuds de tissu fibreux, tandis que les acini qui les entouraient, étaient parfaitement sains.

Cet auteur termine ainsi son exposé : « Il faut remar-  
« quer que nos recherches ont confirmé par leur résultat  
« les indications d'Opie, de Ssobolew, et de Weichsel-  
« baum et Strangl. Ces derniers ne parlent pas, dans  
« leurs travaux, de la dégénérescence hyaline qu'Opie a  
« vue dans deux de ses cas et nous dans un. Ssobolew  
« indique que, dans deux cas, il a vainement recherché  
« les ilots ; dans notre cinquième cas, nous les avons non  
« moins vainement recherchés.

« Quant à l'interprétation des lésions, nous nous ran-  
« geons à l'avis de Weichselbaum et de Strangl, qui

« considèrent ce processus comme une atrophie spécifique  
« du tissu des îlots, se produisant sous l'influence de  
« causes inconnues.

« Cette atrophie ne survient pas toujours de la même  
« façon. Une matière hyaline peut se former à la place  
« des îlots, ou bien ceux-ci disparaîtront dans la proli-  
« fération conjonctive sans qu'il y ait formation de  
« matière hyaline ».

Enfin Wright et Joslin firent porter leurs investigations sur 9 cas de diabète. Dans 7, les lésions qu'ils observèrent n'étaient pas bien définies; mais, dans 2 cas, les îlots étaient atteints de dégénérescence hyaline. « La présence d'altérations physiologiques marquées, nous disent-ils, est en faveur de l'hypothèse qui fait de ces lésions un facteur important dans la pathogénie de la maladie ».

Ainsi que nous venons de le voir, les recherches faites dans le but d'observer quelles lésions du pancréas pouvaient être la cause du diabète, ont amené les auteurs à cette conclusion : que ces lésions étaient complexes, variables; et qu'on pouvait avoir toute une gamme, depuis la sclérose des îlots jusqu'à leur diminution en nombre ou même leur disparition complète. Ce premier point : « Existence des lésions » étant établi, il nous reste à voir quelles sont la valeur et la signification des lésions observées.

### III

#### **Valeur et signification des lésions Langerhansiennes**

Il est bien évident, ainsi que nous le disions dans notre introduction, que, pour conclure de la lésion langerhansienne au symptôme diabète maigre ou inversement, il ne suffit pas d'établir que cette lésion existe parallèlement au symptôme ; il faut encore établir qu'elle n'existe que dans ce cas, et que nulle part on ne saurait la retrouver si le diabète a fait défaut pendant la vie du malade.

C'était en quelque sorte une contre-épreuve à faire, qui devait confirmer ou infirmer les précédentes inductions.

Différents auteurs et nous-même nous avons recherché ce que devenaient les ilots dans plusieurs cas de maladies aiguës ou chroniques, dans certaines intoxications, et même simplement dans la vieillesse.

Chauffart et Ravaut nous font part de leurs recherches. Ils nous disent qu'une infection aiguë rend mieux visibles les ilots qui, chez l'adulte mort d'une maladie non infectieuse, demandent une attention soutenue pour être distingués des acini. Et ces auteurs ont remarqué

que, dans les pancréatites hémorragiques, et en particulier dans la pancréatite typhique, les ilots augmentent de volume au point de simuler des glomérules rénaux.

Dans deux cas de pneumonie et un cas d'érysipèle, les ilots leur ont semblé plus nets qu'à l'ordinaire.

Pour Girard et Guillaïn, les ilots échapperaient à ces lésions infectieuses. C'est du moins ce qui ressort des 29 observations de diphtérie infantile dans lesquelles ils trouvèrent bien de la congestion péri-acineuse et artérielle, mais un tissu conjonctif et des ilots parfaitement sains.

Weichselbaum et Strangl tirent de leurs nombreux travaux cette conclusion que : même dans les cas d'atrophie du pancréas, chez des cachectiques n'ayant pas présenté de glycosurie, il y avait bien parfois un fort amincissement de l'épithélium des ilots, mais jamais ceux-ci ne présentaient de liquéfaction, de destruction, ou de diminution en nombre.

Enfin, sous la direction de M. G. Delamare, nous avons recherché histologiquement ce que devenaient les ilots dans les cas suivants : un cas de tuberculose, un cas de syphilis avec cachexie peut-être tuberculeuse, un cas de goutte saturnine, deux cas de cirrhose atrophique, un de néphrite interstitielle, un de néphrite chronique, enfin, deux de vieillesse avancée.

Jamais nous n'avons pu trouver dans ces cas, exempts de glycosurie, les lésions pancréatiques signalées, au contraire, dans les cas de diabète, comme ayant amené

la diminution numérique, la dégénérescence hyaline des ilots, ou leur destruction.

Par contre, nous avons observé maintes fois que la glande avait subi une surcharge graisseuse, une adipose assez intense, ou que les acini avaient disparu sous l'envahissement du tissu conjonctif. Nous avons même vu dans certains cas, alors que pendant la vie les malades n'avaient pas présenté le moindre symptôme de diabète, les ilots avoir participé à ce processus de sclérose et s'être laissé peu à peu envahir et dissocier, sans que leurs cellules présentassent d'altérations notables. Et ceci, contrairement peut-être à l'opinion d'Opie et de Steele, qui pensaient trouver là une cause absolue de glycosurie.

Quant à l'état des ilots dans la vieillesse, nous l'avons examiné chez un chien qui présentait tous les signes somatiques d'une indiscutable sénescence (altérations dentaires, blanchiment des poils, angiosclérose), chez deux hommes et une femme de 79 ans.

Comme Gentès, Vulpian et Pilliet, nous avons constaté que les ilots de Langerhans persistaient dans l'extrême vieillesse et, si nous avons trouvé, dans le pancréas des vieillards, une sclérose péricanaliculaire, périacineuse et périvasculaire parfois intense, nous n'avons jamais vu les cellules mésodermiques attaquer et digérer les cellules glandulaires. Comme la surrénale (G. Delamarre C. R. *Soc. Biologie* 1903), le pancréas vieillit parce qu'il est mal nourri par des vaisseaux scléreux, peu ou pas per-

méables, et non parce que ses éléments nobles sont phagocytés par d'hypothétiques macrophages.

Un second point est donc établi : parmi les lésions présentées par certains auteurs comme étant la cause du diabète, il en est quelques-unes que nous retrouvons dans d'autres maladies où jamais les symptômes du diabète n'ont été observés ; ce sont : la sclérose péricanaliculaire et périvasculaire, la sclérose des ilots sans destruction de leurs cellules, la surcharge graisseuse. Mais il en est d'autres qui, observées constamment dans des autopsies de diabètes maigres, n'ont jamais été retrouvées dans les maladies aiguës ou chroniques sans glycosurie : ce sont la diminution numérique, la dégénérescence hyaline, et même la disparition absolue de ces formes langerhansiennes. Le processus est parfois assez rapide pour qu'il soit impossible, dans un cas donné, d'assister à ses débuts et de savoir si la disparition constatée tient à une dégénérescence hyaline ou à tout autre processus.

Seul, Dieckhoff prétend avoir trouvé dans deux cas de maladies sans glycosurie, une absence totale des ilots, mais Ssobolew conteste et critique les conclusions de cet auteur.

Il nous paraît dès lors légitime d'admettre : qu'un diabète existe, dont l'évolution, ainsi que l'a montré Lanceaux, est toute spéciale, c'est le diabète pancréatique ; que ce diabète porte son nom à juste titre, puisque nous l'observons chaque fois que l'on supprime expérimentalement la glande entière ; enfin que les lésions provoca-

trices du diabète ne sont pas toujours uniquement des lésions nerveuses, puisqu'il suffit d'une greffe minuscule pour éviter la glycosurie.

Il nous paraît non moins légitime d'admettre que, dans certains cas au moins, la cause de ces accidents diabétiques est représentée par la lésion des ilots de Langerhans dont la signification est restée si longtemps énigmatique.

Nous voyons, en effet, que toute lésion pancréatique ayant épargné les ilots, est impuissante à provoquer de la glycosurie, alors que nous voyons, d'une façon presque constante, les ilots plus ou moins atteints lorsque, pendant la vie, on a observé le syndrome toujours grave du diabète maigre.

En un mot, à côté des diabètes gras qui ne comportent pas de lésions pancréatiques et qui relèvent de perturbations humorales ou nerveuses, il y a des diabètes maigres qui apparaissent comme l'expression clinique d'une *insuffisance langerhansienne pure et absolue*.

Cette notion d'insuffisance langerhansienne pure, nouvelle en France, est intéressante au double point de vue théorique et pratique.

Théoriquement, elle éclaire d'un jour nouveau la signification d'une formation anatomique demeurée mystérieuse ; elle explique les observations paradoxales de Thiroloix, Thoinot et Delamare, etc.

Pratiquement, elle permet de supposer que certains diabètes maigres seront justiciables de l'opothérapie.

Une opothérapie logique consisterait à n'employer que la queue du pancréas de jeunes animaux et à ne pas appliquer ce traitement à tous les diabétiques.

## OBSERVATIONS ANATOMOCLINIQUES (1)

Nous les diviserons en deux classes, suivant que ces observations ont été faites sur des pancréas recueillis sur des cadavres de personnes mortes d'une affection accompagnée ou non de glycosurie.

Dans la première, nous réunirons les observations tendant à démontrer que dans tout diabète maigre il y a des lésions langerhansiennes.

Dans la seconde, nous exposerons les observations tendant à démontrer que dans aucune autre maladie que le diabète, on ne peut retrouver les lésions vues dans le premier cas.

### 1<sup>o</sup>. — Etude du Pancréas chez des Diabétiques maigres.

#### OBSERVATION I A IV. — d'Opie.

Cet auteur donne le compte rendu en bloc de ses observations et de ses conclusions. Ayant fait l'examen histologique de trois pancréas dont les porteurs avaient présenté en toute évidence le symptôme diabète maigre, il a trouvé chaque fois

---

(1) Nous n'avons nullement la prétention d'exposer absolument tous les travaux faits jusqu'ici sur la question traitée dans cette thèse; nous avons seulement voulu en donner un aperçu aussi général que possible.

une néoformation fibreuse à type interacineux ayant d'emblée envahi les ilots et les ayant en partie étouffés et détruits.

Il cite ensuite le cas qu'il a observé chez une jeune fille de 16 ans : « Les ilots avaient fait place à une substance homogène et hyaline.

« Ils avaient été détruits, comme les acini, au point que « nulle part on ne pouvait les reconnaître ».

#### OBSERVATION V. — d'Opie.

Homme, cordonnier, Allemand. Deux attaques de rhumatisme articulaire aigu, une à 30 ans, l'autre à 50.

10 ans avant la mort, survinrent des attaques épileptiformes qui le prenaient chaque mois et durèrent 8 ans.

Bon appétit, soif normale.

1<sup>er</sup> examen des urines en 1894. De cette époque à Juin 1900, il présenta de la polyurie et de la glycosurie : les urines variaient de 2 lit.  $1/2$  à 4 l.  $1/2$  et contenaient de 3 à 6 % de sucre.

Mort le 20 Juin 1900.

*Autopsie.* — Zones tuberculeuses au sommet du poumon droit.

Athéromes de la mitrale et des sigmoïdes aortiques. Dégénérescence du myocarde, etc...

Néphrite chronique interstitielle, hépatite, atrophie de la muqueuse gastrique et dilatation légère de l'estomac.

Pancréas dur. Sclérose visible à l'œil nu. Examen histologique de six morceaux pris à intervalles réguliers de la tête à la queue. Fixation au formol-Müller, coloration à l'hématoxyline éosine, hématoxyline acide phosphomolybdique et carmin ammoniacal.

Nécrose avancée en certains points, rendant difficile une bonne différenciation.

Sclérose très marquée à types intracineux et interlobulaire, dans tout l'organe. Les acini sont étouffés en certains points, simplement comprimés ailleurs. Sclérose péricanaliculaire. Les ilots paraissent diminués en nombre. En d'autres points, ils sont écrasés, les noyaux sont rassemblés, le protoplasma est moins visible. Certains ilots sont envahis par la sclérose qui semble avoir suivi les capillaires.

Quelques points d'autodigestion.

Ailleurs la sclérose, sous forme de fines bandes, s'insinue entre les cellules épithéliales. Elle est bien accusée par l'hématoxyline acide phosphomolybdique de Ribbert.

Sclérose périvasculaire.

Ce type, d'après Opie, peut se classer comme un type interlobulaire ayant évolué en type intracineux. L'envahissement des ilots semble secondaire et ultime ; les acini sont en effet en dégénérescence plus avancée qu'eux.

Cliniquement ce diabète a évolué en 6 ans.

## OBSERVATION VI

### D'Opie

Nègresse, 54 ans. Polyurie (urines pâles), polyphagie, polydypsie, glycosurie. Ces symptômes durent quelques mois, puis disparaissent avant son hospitalisation : les urines redeviennent normales, plus de polyphagie, ni de polydypsie.

Elle entre à l'hôpital. — Aux poumons, à droite, souffle tubaire intense. A gauche, souffle amphorique, cavernes.

Expectoration abondante, muco-purulente, à bacilles de Koch.

Mort 17 jours après l'admission, sans coma.

Urines : D = 1.025-1.035 — Sucre 5,4 %.

A l'autopsie : Poumons tuberculeux.

Reins gros.

Pancréas de 80 gr., mesurant  $23 \times 5 \times 1$ . Il se sépare difficilement des tissus environnants. A la coupe, section de couleur gris jaunâtre.

L'autopsie a été faite 51 heures après la mort.

*Examen histologique.* — Maladie non généralisée du tissu interstitiel, mais, de ci, de là, surtout dans la queue du pancréas, prolifération fibreuse.

Les acini sont presque tous isolés par de fins septa. Dans le tissu interlobulaire et interacineux, nombreuses cellules mononucléaires, granulations éosinophiles. Les canaux paraissent normaux.

Les îlots sont le siège d'altérations remarquables : les îlots sains sont rares. Dans beaucoup on trouve une substance homogène se colorant en rouge par l'éosine. Ceux qui sont le moins touchés renferment quelques masses hyalines généralement en rapport avec les capillaires. Les cellules qui persistent ne sont ni comprimées, ni déformées. Elles contiennent plusieurs noyaux se colorant bien à l'hématoxyline. Pour une large part les cellules ont été remplacées par de la substance hyaline. Les noyaux de l'endothélium capillaire persistent après destruction des cellules, puis finalement disparaissent.

Les autres organes ne présentaient aucune altération similaire.

#### OBSERVATIONS VII à XXXIX

de Weichselbaum et Strangl

Ces auteurs rapportent leurs observations sur 3 cas de dia-

bête pancréatique. Il y avait des altérations macroscopiques, mais les lésions qui les ont le plus frappés sont celles des ilots de Langerhans. Ceux-ci sont diminués en nombre et de plus présentent, suivant le cas, de l'atrophie épithéliale, de la vacuolisation, de la liquéfaction ou de la sclérose avec hémorragies aboutissant à leur destruction.

Dans tous ces cas, disent-ils, il y avait de ces lésions telles que l'on n'en rencontre jamais en dehors des cas de diabète.

Dans un seul, il n'y avait pas de lésions des ilots, mais la glycosurie avait été manifestement causée par une tumeur cérébrale.

#### OBSERVATIONS XL à XLIII

De Gutmann

Femme, 41 ans, morte dans le coma diabétique.

A l'autopsie, pancréatite interstitielle aigue. La glande est pour ainsi dire partout submergée par des leucocytes presque tous polynucléaires.

Un cas semblable a été observé par les professeurs Hausmann et Benda.

Cet auteur ne croit pas que la lésion soit cause du diabète, et l'estime postérieure à la maladie.

Dans trois autres cas, Gutmann trouve une fois des ilots normaux et deux fois leur diminution numérique.

#### OBSERVATIONS XLIV à LXII

De Ssoblew

Dans deux cas de diabète, cet auteur n'a pu trouver sur les coupes aucune trace des ilots.

Dans une autre série d'observations il a disposé de 15 pancréas diabétiques, dont 6 de diabète maigre.

Dans un cas, on avait affaire probablement à une forme nerveuse.

Dans un autre, le pancréas se montra avec une atrophie scléreuse importante.

Dans la plupart des autres cas il y avait atrophie simple, visible à l'œil nu; dans six, aucune lésion macroscopique apparente.

En ce qui concerne les ilots, dans deux cas dont l'évolution clinique était inconnue, les ilots ne présentaient rien de particulier.

Dans 4 cas, au contraire, il était impossible de déceler les ilots.

Dans les autres on observait une diminution numérique variable, allant jusqu'à la disparition totale.

Enfin, dans le cas de diabète d'origine nerveuse, il y avait une diminution numérique des ilots et une forte dégénérescence graisseuse.

Dans un cas de glycosurie aiguë, il y avait une modification importante des ilots. Leurs cellules étaient petites et les limites de leur protoplasma irrégulières; le noyau se colorait mal et parfois même le protoplasma qui l'entoure avait disparu.

En résumé, dans 13 cas sur 15, on observait la diminution du nombre des ilots allant jusqu'au manque total, et les ilots conservés se montraient relativement plus altérés que les acini.

#### OBSERVATIONS LXIII A LXVI

De Kasahara

Sur trois cas de diabète, cet auteur n'a rien remarqué d'anor-

mal dans les deux premiers. Dans le troisième, le nombre des ilots était diminué.

#### OBSERVATION LXVII

De Dieckoff

Dans un cas, il y avait diminution des ilots ; dans un autre, absence totale.

Dans plusieurs cas de pancréatites avec diabète, il n'y avait aucune lésion des ilots.

#### OBSERVATIONS LXVIII A XCI

De Schmidt

Ces observations portent 23 cas de diabète sucrés.

Dans 8, il n'y avait aucune altération des acini, mais lésion des ilots,

Dans 7 autres : atrophie et lipomatose de l'organe, mais avec des lésions si légères des ilots que l'on pouvait mettre en doute leur action sur la pathogénie de l'affection.

Dans les 8 derniers, les ilots étaient manifestement très atteints : dans l'un, il y avait dégénérescence hyaline, un autre présentait une inflammation interstitielle aiguë des ilots. Dans deux cas, on observait de la pancréatite péri-acineuse avec invasion des ilots et atrophie de leurs cellules. Enfin, dans un cas, le pancréas était réduit à une masse scléreuse contenant quelques ilots altérés ; dans un autre, tout l'organe était atrophié à l'exception de quelques acini et de quelques ilots isolés ; dans le dernier où un cancer avait envahi la queue du pancréas, les ilots, quoique entourés de tissu fibreux, avaient leur apparence normale.

OBSERVATIONS XCII A CI

De Wright et Joslin

Ces auteurs étudièrent 9 cas de diabète. Dans deux, ils trouvèrent de la dégénérescence hyaline des ilots. Dans les 7 autres, les lésions n'étaient pas définies.

OBSERVATIONS CII A CVII

De Maximilian Herzog

Celui-ci observa cinq cas de diabète. Dans tous, les ilots étaient diminués en nombre; dans l'un, les ilots étaient en dégénérescence hyaline; dans trois autres, ils s'étaient laissés envahir par la sclérose; dans le cinquième enfin, ils avaient complètement disparu et fait place à des nodules fibreux. Dans ce dernier cas, le parenchyme était absolument intact.

OBSERVATIONS CVIII ET CIX

De CURTIS

Cet auteur nous rapporte deux cas de diabète maigre; dans l'un, le pancréas lui a semblé normal; dans l'autre, les ilots étaient manifestement altérés.

OBSERVATIONS CX ET CXI

De Gentès

Comme Curtis, Gentès ayant examiné deux pancréas de

diabétiques maigres, il lui sembla que dans l'un des cas la glande était normale, tandis que dans l'autre les ilots étaient manifestement atteints.

#### OBSERVATIONS CXII A CXIV

De Lépine

Dans deux cas de diabète pancréatique, cet auteur a trouvé des lésions des ilots de Langerhans.

#### OBSERVATIONS CXV A CXX

(Inédites)

De MM. Thoinot et Delamare

(Ces observations encore inédites portent sur cinq cas qui seront incessamment communiqués à la Société des Hôpitaux.)

Quatre de ces cas ont été recueillis à Saint-Antoine, dans le service de M. le Docteur Thoinot. Le cinquième est dû à l'obligeance de M. le Docteur Margain.

#### 1<sup>o</sup> DIABÈTE GRAS

Homme, 52 ans, représentant de commerce, alcoolique, obèse, albuminurique et diabétique. Il présente de la polyurie, de la polyphagie et de la polydypsie.

Il meurt 3 jours après son entrée à l'hôpital, avec les symptômes surajoutés de congestion pulmonaire double et de dilatation cardiaque.

Son pancréas présente à l'œil nu de notables altérations : hémorragies, nécrose, sclérose. On y voit de vastes et profon-

des ecchymoses superficielles et des nodules blanchâtres de la grosseur d'un grain de millet. Ces nodules qui répondent à des zones nécrotiques ne contiennent ni cristaux de cholestérine, ni matière calcifiée.

Vu au microscope, ce pancréas présente en plus une infiltration graisseuse abondante et des signes certains d'une sclérose intense péricanaliculaire et périvasculaire.

En dehors de ces altérations, en des points exempts de toute autodigestion, il est facile de constater l'intégrité parfaite des acini. Les ilots sont conservés et sont en général aussi volumineux et aussi nombreux qu'à l'état normal. Quelques-uns même ont atteint un volume plus considérable. Ils ne présentent généralement pas de sclérose; quelques-uns cependant présentent des lésions non douteuses. Celles-ci restent le plus souvent limitées à quelques éléments, mais parfois elles atteignent presque toutes les cellules d'un ilot. On trouve alors : des éléments dépourvus de noyaux, à protoplasma hypercolorable et homogène, à noyaux hyperchromatiques et sans détails de structure.

## 2° DIABÈTE GRAS

Femme, 65 ans, obèse, glycosurique depuis deux ans. Elle présente de la polyurie, mais pas de polyphagie. Elle meurt à l'hôpital d'une hémorragie cérébrale.

Macroscopiquement, le pancréas présente quelques hémorragies et une grande quantité de tissu graisseux péri et intra-pancréatique.

Histologiquement, le tissu conjonctif périlobulaire est épaissi et surtout infiltré d'une énorme quantité de graisse. Sur les coupes où le xylol a dissous la graisse en même temps que la paraffine, ce parenchyme, avec ses nombreux espaces clairs présente l'aspect d'une feuille dont les nervures et rami-

fications auraient presque seules subsisté, le reste ayant été dévoré par des insectes.

On observe en outre les signes d'une congestion assez intense.

Quant aux ilots, ils ne sont nullement sclérosés, leur nombre est normal, il en est de même de leur volume. Leurs cellules sont presque toutes normales.

### 3° DIABÈTE GRAS

Femme, 73 ans. Polyurie, glycosurie, polyphagie, polydypsie.

Macroscopiquement rien de particulier à signaler.

Histologiquement, pas d'envahissement graisseux, mais une intense sclérose périvasculaire et péricanaliculaire. Cette sclérose est d'une façon générale assez peu marquée autour des ilots de Langerhans.

Les ilots sont normaux en nombre et en volume, leurs cellules intactes quant au noyau et au protoplasma.

Les acini sont normaux. On y observe des cellules centroacineuses.

### 4° DIABÈTE BRONZÉ

Homme, 47 ans, alcoolique, pas de syphilis ni d'antécédents paludéens. Teint subictérique.

Présente tous les symptômes du diabète ; pas d'albumine.

A l'autopsie on trouve une ascite abondante, citrine, contenant du sucre.

Le foie pèse 1930 gr. et présente de la cirrhose pigmentaire.

La rate pèse 265 gr. Elle est sclérosée et pigmentée.

Le pancréas, ramolli, a une teinte rouillée. Pas d'infiltra-

tion adipeuse, mais intense sclérose périvasculaire et péricanaliculaire, envahissant les lobules, et entourant les acini.

Abondante infiltration pigmentaire dans les travées fibreuses et les canaux excréteurs, dans les acini et les ilots. Les pigments sont jaune et noir. Ce dernier est cependant plus rare. Traités par le sulfhydrate d'ammoniaque, l'acide chlorhydrique et le ferro-cyanure de potassium, tous ces pigments donnent la réaction du fer.

Les ilots sont extrêmement rares.

Quelques-uns sont petits, à cellules nécrosées, et plus ou moins chargés de pigment. Il n'y a pas de sclérose péri, ni intralangerhansienne. En observant attentivement, on peut retrouver quelques rares ilots ayant encore des cellules à peu près normales, malgré l'infiltration pigmentaire.

#### 5° DIABÈTE MAIGRE

S..., 32 ans, ébéniste. Entré le 31 mai 1902 à l'hôpital.

Pas d'antécédents héréditaires.

Deux ans avant son admission à l'hôpital, à la suite d'une vive contrariété, ce malade présenta une étonnante polydypsie : il buvait jusqu'à 18 litres par jour. Puis l'appétit augmenta considérablement, et enfin le malade présenta de la glycosurie.

Amaigrissement et perte de forces rapide. Œdème des membres inférieurs. Hospitalisation.

A son entrée, le malade présentait un amaigrissement et une asthénie considérables.

La fièvre oscillait entre 38 et 38°5.

Le poumon droit présentait un ramollissement du sommet et l'on put conclure des renseignements fournis, qu'une tuberculose avait débuté 6 mois environ avant l'entrée du malade et se trouvait en pleine évolution.

Polyurie assez grande : 7 à 8 litres par jour, qui disparut 15 jours avant la mort. Le malade n'urinait plus alors que 2 litres, puis un litre par 24 heures. A ce moment, la proportion de sucre était de 57 p. / 1.000.

Parallèlement à la diminution dans la quantité des urines survint de la diarrhée.

Le 28 Juin 1902, le malade succombait dans le service.

Macroscopiquement, le pancréas semblait absolument sain, et normal en poids, volume, couleur et consistance.

Histologiquement, pas d'infiltration graisseuse, mais sclérose péricanaliculaire. Acini normaux à tous égards.

Par contre, les ilots étaient extrêmement rares. Il fallut parcourir un grand nombre de coupes pour en découvrir quelques rares vestiges consistant en des amas de cellules en histolyse : les noyaux sont hyperchromatiques, sans détails de structure visibles, et le protoplasma, amorphe, est en voie de destruction.

## 2°. — Etude du pancréas chez des non-diabétiques.

### OBSERVATIONS I A XI. — d'Opie.

De même qu'il avait étudié ce que devenaient les ilots dans le « type pancréatite chronique à évolution interacineuse », cet auteur a recherché ce qu'ils devenaient dans les cas de « pancréatite interlobulaire » que n'accompagnent généralement pas les symptômes du diabète.

Là encore, il bloque ses observations et nous fait part de 11 cas qu'il a étudiés. Dans ces cas, les ilots sont épargnés par la sclérose jusqu'à ce que le processus soit si avancé qu'ils

succombent à leur tour. Mais cela n'a lieu que fort tard et une seule fois sur les 11 cas qu'il rapporte, Opie a observé l'altération des ilots. Aussi, contrairement à ce qui s'était produit dans les 10 autres cas, celui-ci fut-il accompagné d'une légère glycosurie. Encore cette glycosurie cédait-elle facilement à un régime approprié.

#### OBSERVATIONS XII à XV

##### De Chauffart et Ravaut

Ces auteurs, après nous avoir fait remarquer que l'infection aiguë rend plus visibles sur une coupe les ilots de Langerhans, nous rapportent un cas de pancréatite typhique, deux de pneumonie et un d'érysipèle où ce fait leur aurait paru très sensible. Les ilots tuméfiés avaient l'aspect et les dimensions d'un glomérule rénal et se détachaient très nettement au milieu des acini. Ils ne présentaient pas d'autres altérations.

#### OBSERVATIONS XVI à XXXIV

##### De Guillaïn et Girard

Ceux-ci, au contraire, ayant étudié 29 cas de diphtérie infantile, nous apprennent qu'ils ont trouvé des ilots parfaitement intacts et que les lésions consistaient simplement en congestion artériolaire et péri-acineuse.

OBSERVATIONS XLV à XLIX

De Dieckhoff

Cet auteur qui a étudié des pancréas pris sur des cadavres de diabétiques, a également recherché ce que devenaient les ilots dans les pancréatites non diabétiques et dans d'autres maladies non accompagnées de glycosurie.

Dans deux cas : un d'atrophie du pancréas avec lipomatose, l'autre de pancréatite syphilitique, il note l'abondance des ilots au milieu des altérations profondes des acini.

Par contre, dans deux cas de maladies sans glycosurie, il note l'absence totale de ces ilots.

OBSERVATIONS L à CXII

Kasahara

L'auteur japonais a fait des recherches histologiques systématiques sur 72 pancréas pris sur des cadavres de personnes mortes de maladies variées.

Les résultats n'ont rien de positif. Il trouve une grande inconstance dans les relations et le nombre des ilots. Peut-être là encore a-t-il pris au hasard les fragments qui ont servi à ses coupes, au lieu de les prendre toujours dans la queue de l'organe.

## OBSERVATIONS CXIII à CXXIII

(Inédites)

Ces observations ont été faites par nous sous la direction de M. G. Delamare afin de vérifier si nous n'obtiendrions pas de retrouver, ailleurs que dans des pancréas de diabétiques les lésions que nous avons reconnues en ceux-là.

Les pièces que nous avons étudiées ont été recueillies dans le service de notre maître, M. Thoinot, sur des cadavres bien conservés, de 18 à 24 heures après la mort. Les fragments ont été prélevés au niveau de la queue du pancréas dans laquelle, ainsi que plusieurs auteurs l'ont démontré, les îlots étaient beaucoup plus nombreux que partout ailleurs.

Ces fragments ont été fixés par l'alcool absolu, le sublimé acétique, et le bichromate osmique.

Les coupes obtenues après inclusion dans la paraffine, ont été colorées par l'hématoxyline, l'éosine, le Van Gieson, le bleu polychrome de Unna.

### I° — TUBERCULOSE.

Femme, 45 ans, morte de méningite tuberculeuse. On trouve dans le cerveau et le cervelet des tubercules assez volumineux et des granulations dans les méninges, surtout à la base. Les enveloppes sont épaissies.

Macroscopiquement, le pancréas est normal.

Histologiquement, les acini ont été étouffés en un point par la sclérose. Celle-ci a respecté les îlots. Au centre de nombreux acini ont perdu leurs noyaux, peut-être par lésion cadavérique, cette pièce ayant été recueillie au moment des gran-

des chaleurs. Là encore les ilots sont en grande partie respectés.

Les tuniques vasculaires sont un peu épaissies. A un degré plus ou moins grand, la sclérose a envahi une notable portion de glande.

Les ilots sont assez nombreux et généralement sains. Quelques-uns cependant semblent en voie d'être envahis par la sclérose.

20 — SYPHILIS ET CACHEXIE TUBERCULEUSE

Matelot, 46 ans. Entre à l'hôpital dans un état de cachexie intense. Il est couvert de syphilides. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Il meurt dans le service par les progrès de la cachexie.

A l'autopsie, on trouve :

Un foie de 1200 gr.

Une rate de 340 gr. présentant une plaque de périsplénite.

Le rein droit pèse 170 gr.

Le rein gauche, plus petit, présente une masse blanchâtre, pyramidale, et un nodule blanc sous-capsulaire.

Dans le cerveau, rien d'anormal.

Dans les méninges, au contraire, on trouve une épine osseuse dans la faux cérébrale, et une tumeur méningée, de la forme d'un petit pois, qui avait aminci l'os au niveau de la branche antérieure de la méningée moyenne, 1/2 centimètre au-dessous du sinus longitudinal.

Le pancréas est macroscopiquement normal.

Histologiquement, on observe une sclérose assez marquée, périvasculaire et péricanaliculaire. Les acini sont en certains points envahis et étouffés.

Quelques ilots sont également atteints par la sclérose. Ils présentent des grandeurs variables. Dans tous on observe des

granulations arrondies, réfringentes, dont quelques-unes brunissent par l'acide osmique.

Enfin, d'abondantes granulations graisseuses se montrent dans les cellules acineuses.

### 3° — GOUTTE SATURNINE

Homme, 55 ans, plombier. Profondément intoxiqué et vieilli par la maladie.

A plusieurs reprises a eu des coliques de plomb. Puis manifeste les symptômes de la goutte saturnine. Artériosclérose. Néphrite. Il meurt presque subitement.

Macroscopiquement, le pancréas paraît normal.

Histologiquement on observe de l'envahissement graisseux, de la sclérose des vaisseaux dont l'endothélium est malade. Plusieurs de ces vaisseaux sont remplis par une sécrétion colloïde. Il n'y a pas de sclérose péricanaliculaire ; les acini paraissent en bon état.

Les ilots sont sains et normaux.

### 4° ET 5° — CIRRHOSES ATROPHIQUES

Dans la première, on observait une sclérose intense gagnant les espaces interlobulaires et le pourtour des vaisseaux. Il y avait également sclérose péricanaliculaire.

En certains points, lacunes graisseuses. Les acini paraissent normaux. Le plus grand nombre des ilots sont normaux. Quelques-uns se sont laissés envahir par le processus scléreux.

Dans le second cas, l'infiltration graisseuse est excessivement prononcée. La sclérose péricanaliculaire est complète, des lobules entiers ont été envahis et dissociés par la graisse.

Quant aux ilots, ils sont parfaitement conservés, sauf quelques-uns que la sclérose commence d'envahir et de subdiviser en lobules.

#### 6° — NÉPHRITE INTERSTITIELLE

(Observée sur un homme de 65 ans)

La sclérose périvasculaire est ici bien marquée. Il y a quelques lacunes graisseuses, et de la sclérose p ririrsunienne.

En un point, la sclérose a étouffé les lobules, mais généralement, les acini sont normaux.

Les ilots sont gros, mais ne paraissent nullement malades.

#### 7° — NÉPHRITE CHRONIQUE

Dans celle-ci, nous trouvons peu de sclérose, mais énormément de graisse. Les lobules en sont entourés et comprimés.

Au sein des lobules, on observe quelques lacunes graisseuses, parfois assez vastes.

Les vaisseaux sont légèrement scléreux. Enfin, les ilots parfaitement sains.

#### 8° — TUBERCULOSE PÉRITONÉALE (???)

Femme, 20 ans, malade depuis 4 ans et présentant de l'ascite sans cause apparente : ni tuberculose, ni cardiopathie.

On diagnostique, sous toutes réserves, une tuberculose péritonéale à forme ascitique. On fit une ponction et l'on retira cinq litres d'un liquide chiliforme, contenant des globules gras, des placards endothéliaux desquamés, mais pas de leucocytes.

On opère pour évacuer complètement. Pas de granulations péritonéales.

Le foie est dur.

La malade reste apyrétique, puis, 12 jours après est atteinte de dyspnée croissante, d'œdème dans les membres inférieurs et succombe rapidement.

A l'autopsie on trouve :

Un foie muscade de 2.100 gr.

Un cœur sain.

Une rate de 400 gr.

Un pancréas extrêmement dur.

L'examen histologique de cette glande nous a montré que, à part quelques rares points de sclérose, les acini et les ilots étaient absolument sains et normaux.

#### 9° — PANCRÉAS DE VIEILLARD.

Recueilli sur une vieille femme de 79 ans, morte à la Salpêtrière, ce pancréas nous présente de l'infiltration graisseuse et de la sclérose périvasculaire.

Les acini sont normaux.

Quant aux ilots, ils ne sont nullement diminués en volume ni en nombre et ont conservé tous leurs rapports normaux avec les acini.

#### 10° — PANCRÉAS DE VIEUX CHIEN

Le chien mis en expérience présentait tous les symptômes d'une vieillesse avancée : édenté, il gardait seulement quelques dents émoussées. Autrefois complètement noir, il était devenu grisâtre, grâce à de nombreux poils blancs.

Les testicules étaient atrophiés, l'aorte épaissie, le cœur dilaté et comme forcé. Les artères étaient scléreuses, et les reins kystiques.

Ce chien pouvait donc parfaitement être assimilé à une personne très âgée.

Comme chez la femme de 79 ans dont nous venons de rapporter l'examen histologique, le pancréas de cet animal se composait d'acini et d'îlots parfaitement sains et normaux. De plus, on n'y observait ni sclérose, ni dégénérescence, ni infiltration graisseuse.

## CONCLUSIONS

---

I. — Dans le diabète gras, le pancréas est tantôt normal, tantôt anormal.

Anormal, il présente des lésions de sclérose, d'adipose, de lithiase, des zones nécrotiques, des hémorragies plus ou moins considérables.

Inconstantes chez les diabétiques, ces altérations s'observent dans le cours d'autres processus morbides (intoxications, vieillesse, affections chroniques).

On ne saurait donc établir une relation de causalité certaine entre leur présence et l'apparition de la glycosurie, de la polydypsie, de la polyphagie et de la polyurie.

Ces lésions banales respectent ordinairement les îlots de Langerhans qui, dans le diabète gras, peuvent être absolument intacts (observations de Curtis, Gentès, de Thoinot et G. Delamare, etc.).

On ne peut donc affirmer que, dans tous les diabètes, il existe toujours une altération des ilots de Langerhans.

II. — Par contre, il existe une altération indiscutable des ilots de Langerhans dans le pancréas macroscopiquement intact de certains diabétiques maigres. Ces ilots peuvent alors disparaître complètement (cas de Weichselbaum, Thoinot et G. Delamare, etc.).

III. — Comme dans aucun autre processus morbide, on n'observe une semblable disparition, il n'est donc pas illogique d'admettre une relation de cause à effet entre l'existence de cette lésion et l'apparition de certains diabètes maigres, véritables syndromes d'insuffisance langerhansienne pure et complète.

IV. — Ces données sont intéressantes non-seulement au point de vue de la physiologie pathologique des diabètes, mais encore au point de vue de la signification fonctionnelle des ilots de Langerhans, signification indémontrable histologiquement ou physiologiquement.

Elles tendent à prouver que ces formations sont des glandes closes et que, par un ferment glycolytique ou par tout autre produit versé dans le sang, elles assurent, chez le sujet sain, le métabolisme normal des hydrates de carbone.

V. — Enfin, chez les artérioscléreux et chez les vieillards les ilots de Langerhans persistent. Nous avons vainement recherché le moindre phénomène cytophagique au

niveau de ces pancréas séniles. Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus récemment par M. G. Delamare, sur la Surrénale sénile, on peut penser que les actes cytophagiques, importants peut-être dans le blanchiment des cheveux et dans l'ostéoporose des vieillards, ne jouent aucun rôle dans la sénescence des parenchymes glandulaires.

Vu :  
Le Doyen :  
DEBOVE.

Vu :  
Le Président :  
BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :  
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,  
L. LIARD.



## BIBLIOGRAPHIE

---

BROUARDEL et GILBERT. — *Traité de médecine et de thérap.*,  
T. 3 et 5.

CHARCOT et BOUCHARD. — *Traité de médecine et de thérap.*,  
T. 1 et 4.

CHAUFFART et RAVAUT. — *Arch. de méd. expér.*, P. 174. —  
1904.

CURTIS. — *Echo du Nord*, 23 mars 1902.

DIECKHOFF. — *Thèse inaug.* Rostock, 1894.

— *Festschrift für Thierfelder*, 1895.

FINNEY. — *Médical Chronicle*, Juin 1903.

GENTÈS. — *Thèse inaug.* Bordeaux, 1901.

— *Journ. de la Soc. de Biol.*, 13 mars 1903.

GIRARD et GUILLAIN. — *Sem. méd.*, 1902. — P. 228.

GUTMAN. — *Virchow's Arch. Biol.* 172. — Heft 3. — 1903.

HAUSEMANN. — *Verhandl. der Deutsche Pathol. ges.* — 1901.

HERZOG (Maximilian). — *Virchow's Arch.*, mai 1902. — Bd.  
163.

HERZOG (Maximilian). — *Virchow's Arch.* Bd. 168. — P. 83.

KASAHARA. — — — — — Bd. 143. — 1896.

LAGUESSE. — *Anatomie de Poirier*, t. 4. — P. 826.

LANCEREAUX. — *Journ. de Méd. interne.* — 1898.

— *Traité des maladies du foie et du pancréas.* —  
1899.

LÉPINE (Jean). — *Sem. méd.* 18 fév. 1903.

— *Lyon médical*, 1903.

OPIE. — *Boston Soc. of. médical Sciences Journal.* — Juin  
1900. — P. 251.

— *The Journal of expérim. méd.* — 25 mars 1901. —  
P. 527.

OTTOLENGHI. — *Archives Italiennes de Biol.* 1902. — T. 36. —  
P. 450.

RENAUT. — *Traité d'Histologie.* — T. 2, fasc. 2.

SALLARD. — *Manuel de médecine.* — T. 5.

SCHLESINGER. — *Virchow's Archiv.* — Bd. 154. — P. 501. —  
1898.

SCHMIDT. — *München méd. Woch.* — 1902.

SCHULTZE. — *Arch. fur. Mik Anat.* — 31 août 1900.

SSOBLEW. — *Centrallblatt fur All. Pathol.* — Bd. 11. —  
1900.

— *Communication à la Soc. de Méd. russe, Saint-*  
*Pétersbourg.* — 8 fév. 1900.

— *Virchow's Arch.* — Bd. 168. — 1902.

STEELE. — *American Journ. of the médical Sciences.* — 1902.

THIROLOIX. — *Journal de méd. interne.* — 1898.

WEICHSELBAUM et STRANGL. — *Revue génér. de Path. interne.*  
5 octobre 1902.

— *Wiener Klinisch. Woch.* — 10 octobre 1901.

— — — 18 septembre 1902.

WRIGHT et JOSLIN. — *American Journal of the méd. Sc.* 1902.



Sens. — Imprimerie MIRIAM, 4, rue de la Bertauche

